

**Литература.**

1. Gardner L., Moffett A. Dendritic cells in the human decidua // *Biol.Reprod.* – 2003. – V.69. – №4. – P.1438 –1446.
2. Huynh M.L., Fadok V.A., Henson P.M. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cell promotes TGF-beta 1 secretion and resolution of inflammation // *J.Clin.Invest.* – 2002. – V.109. – P. – 41- 50.
3. Croy B.A., van den Heuvel M.J., Borzychowski A.M., Tayade C. Uterine natural killer cells: a specialized differentiation regulated by ovarian hormones // *Immunol.Rev.* – 2006. – V.214. – P.161 -185.
4. Abrahams V.M., Kim Y.M., Straszewski S.L. et al. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – V.51. – P.275-282.
5. Nagamatsu T., Schust D.J. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – V.63. – № 6. – P.460-471.
6. Mor G., Abrahams V.M. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2003. – V.1. – №1. – P.119 -126.
7. Van Genderachter J.A., Movahedi K., van den Bossche J., De Baetselier P. Macrophages, PPARs, and cancer // *PPAR Research.* – 2008. – Vol. 2008 (ID 169414). – P. 1 – 11.
7. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Schioppa T, Saccani A, Allavena P, Sica A.. Infiltration of tumours by macrophages and dendritic cells: tumour-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes // *Novartis. Found. Symp.* – 2004. – Vol.256. – P.137-45.
8. Verreck F.A.W., de Boer T., Langerberg D.M.L., et. al. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco)bacteria // *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2004. – Vol.101. – №13. – P.4560 – 4565.

УДК 618.3-008.6-092:612.017.1

**А.В. Кудряшова, Н.Ю. Сотникова, И.А. Панова, Ю.Ю. Лазарева, Д.Д. Гасанова**  
**ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ ЦИТОТОКСИЧЕСКИМИ**  
**Т-ЛИМФОЦИТАМИ И Т-ХЕЛПЕРАМИ ПРИ ГЕСТОЗЕ**

*Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации*

ВНУТРИШНЬОКЛІТИННА ПРОДУКЦІЯ ЦИТОКІНІВ ЦИТОТОКСИЧНИМИ ЛІМФОЦИТАМИ І Т-ХЕЛПЕРАМИ ПРИ ГЕСТОЗІ. Вивчали рівень клітин, що продукують цитокини в популяціях периферичних і децидуальної Т-хелперів і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Результати дослідження показали, що при гестозі в популяції периферійних Т-хелперів зростає вміст клітин, які продукують IL-2, -4, -6, -10, IFN $\gamma$ , в популяції децидуальних Т-хелперів підвищується вміст IL-4-і IFN $\gamma$  - позитивних клітин. У популяції цитотоксичних Т-лімфоцитів в периферійній крові зростає рівень Perforin-позитивних клітин, але знижується рівень IFN $\gamma$  і Granzime B-продукуючих клітин, а на локальному рівні в плаценті знижується рівень клітин, що продукують IFN $\gamma$  і TNF $\alpha$ .

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ ЦИТОТОКСИЧЕСКИМИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ И Т-ХЕЛПЕРАМИ ПРИ ГЕСТОЗЕ Изучали уровень клеток, продуцирующих цитокины в популяциях периферических и децидуальных Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Результаты исследования показали, что при гестозе в популяции периферических Т-хелперов возрастает содержание клеток, продуцирующих IL-2, -4, -6, -10, IFN $\gamma$ , в популяции децидуальных Т-хелперов повышается содержание IL-4- и IFN $\gamma$ -позитивных клеток. В популяции цитотоксических Т-лимфоцитов в периферической крови возрастает уровень перфорин-позитивных клеток, но снижается уровень IFN $\gamma$ - и гранзим В-продуцирующих клеток, а на локальном уровне в плаценте снижается уровень клеток, продуцирующих IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ .

THE INTRACELLULAR CYTOKINE PRODUCTION BY CYTOTOXIC T-LYMPHOCYTES AND T-HELPERS AT GESTOSIS. The level of cells, producing cytokines, in subsets of peripheral and decidual T-helpers and cytotoxic T-lymphocytes was studied. The results of our work showed, that during gestosis the amount of cells, producing IL-2, -4, -6, -10, IFN $\gamma$  in the subset of peripheral T-helpers was increased, in the decidual subpopulation of T-helpers the level of IL-4- and IFN $\gamma$ -positive cells was also elevated. In the population of peripheral cytotoxic T-lymphocytes, on the contrary, the level of perforin-positive cells was increased, but the quantity of IFN $\gamma$ - and granzime B-producing cells was decreased, and at the local level the content of IFN $\gamma$  and TNF $\alpha$  producing cells in placenta was diminished.

**Ключові слова:** гестоз, Т-хелпери, цитотоксичні лімфоцити, цитокини

**Ключевые слова:** гестоз, Т-хелперы, цитотоксические лимфоциты, цитокины.

**Kew words:** gestosis, T-helpers, cytotoxic lymphocytes, cytokines.

**ВВЕДЕНИЕ.** Многие исследователи отмечают, что при беременности, осложненной гестозом, на системном и локальном уровнях усиливается продукция всего спектра противовоспалительных цитокинов, высокая концентрация которых отражает активность патологического процесса (1, 2, 3). Однако данные о характере продукции цитокинов цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) и Т-хелперами при гестозе немногочисленны (4, 5, 6), практически отсутствуют сведения о распределении цитокин-продуцирующих клеток внутри популяций CD8+ и CD4+ клеток при неосложненной беременности и при гестозе.

В связи с этим, целью нашего исследования было оценить внутриклеточную продукцию цитокинов в популяциях цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов при неосложненной беременности и гестозе.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Всего было обследовано 156 беременных женщин в III триместре. Среди пациенток были выделены основная группа – 83 женщины с гестозом и контрольная группа – 73 женщины без признаков гестоза. Материалом для исследования служили периферическая кровь из локтевой вены и децидуальная ткань плаценты. Методом проточной цитофлюориметрии в популяции цитотоксических (CD8+) Т-лимфоцитов оценивали уровень клеток, продуцирующих Perforin, Granzime B, фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) и интерферон гамма (IFN $\gamma$ ). В популяции Т-хелперов (CD4+) определяли содержание клеток внутриклеточно продуцирующих IL-2, -4, -6, -10, IFN $\gamma$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты проведенного анализа показали, что в периферической крови женщин с гестозом в популяции Т-хелперов возрастал уровень клеток, продуцирующих IL-2, -4, -6, -10 и IFN $\gamma$  по сравнению с аналогичными показателями женщин с неосложненной беременностью ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ , соответственно). В популяции периферических ЦТЛ при гестозе отмечалось снижение уровня клеток, продуцирующих IFN $\gamma$  и Granzime B, но повышение содержания клеток, продуцирующих Perforin, по сравнению с таковыми при неосложненной беременности ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ , соответственно).

Следует отметить, что при неосложненной беременности популяция периферических Т-хелперов в приблизительно равной степени была представлена клетками, продуцирующими IL-4 (9,7%), IL-6 (11,3%), IL-10 (10%) и IFN $\gamma$  (9,5%), в то время как при гестозе эта пропорция изменялась в сторону небольшого преобладания пулов IL-6-позитивных клеток (18,5%) и IL-10 (16,2%), над клетками, продуцирующими IFN $\gamma$  (14,5%), IL-4 (13,8%) и IL-2 (12,2%). В попу-

ляции периферических ЦТЛ при неосложненной беременности максимальные значения были характерны для клеток продуцирующих Granzime B (43,3%), а при гестозе – Perforin (29,7%).

На локальном уровне в децидуальной оболочке плаценты развитие гестоза сопровождалось ростом содержания Т-хелперов продуцирующих IL-4 и IFN $\gamma$  ( $p < 0,05$  в обоих случаях) и снижением уровня IFN $\gamma$ - и TNF $\alpha$ -продуцентов в популяции ЦТЛ ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Достоверных изменений в распределении клеток продуцирующих IL-2, -6, -10 в популяции Т-хелперов, и клеток, продуцирующих Perforin и Granzime B в популяции ЦТЛ в децидуальной оболочке плаценты женщин с гестозом не отмечалось ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Среди децидуальных Т-хелперов при неосложненной беременности и при гестозе преобладали пулы клеток, продуцирующих IL-6 (21,1% при неосложненной беременности, 26,7% при гестозе) и IL-10 (16,0% при неосложненной беременности, 21,5% при гестозе). В популяции децидуальных ЦТЛ при неосложненной беременности и при гестозе в равной степени присутствовали клетки, продуцирующие Granzime B (32,6% при неосложненной беременности, 36,4% при гестозе) и Perforin (37,9% при неосложненной беременности, 34,0% при гестозе).

Таким образом, наибольшие изменения в распределении цитокин-продуцирующих клеток при гестозе в популяциях Т-хелперов и ЦТЛ мы наблюдали в периферической крови матери. Все полученные данные однозначно свидетельствуют о том, что гестоз сопровождается усилением провоспалительной активности клеток иммунной системы, причем наиболее значимым в данном процессе представляется усиление продукции IL-2 и IL-6 Т-хелперами на системном уровне, IL-4 и IFN $\gamma$  в плаценте. Известно, что IL-2 является фактором роста для всех лимфоидных клеток (7). Вероятно, усиление продукции этого цитокина определяет отмечаемый большинством авторов рост уровня клеток с цитотоксической активностью в периферической крови женщин с гестозом (8, 9). IL-6 индуцирует синтез белков острой фазы, способствует дифференцированию В1-лимфоцитов и плазматических клеток, стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги (7). Эти свойства IL-6 могут быть наиболее важными в развитии воспалительных и аутоиммунных реакций при гестозе, в формировании полиорганной недостаточности, в поражении эндотелия сосудов и в патологических изменениях в плаценте. Высокий уровень IL-10 в популяции периферических и децидуальных Т-хелперов, а также уменьшение уровня периферических IFN $\gamma$ - и Granzime B-позитивных клеток, децидуальных IFN $\gamma$ - и TNF $\alpha$ -позитивных клеток в

популяції ЦТЛ при гестозе, вероятно, отражають механізми подавлення чрезмерного розвитку імунного ответа и предотвращения патологических реакций материнских цитотоксических лимфоцитов против антигенов плода.

**ВЫВОДЫ.** В периферической крови женщин с гестозом в популяции Т-хелперов возрастает содержание клеток, продуцирующих IL-2, -4, -6, -10, IFN $\gamma$ , а в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов возрастает уровень Perforin-позитивных клеток, но снижается уровень IFN $\gamma$ - и Granzime B-продуцирующих клеток.

#### Литература

1. Чистякова Г.Н., Газиєва И.А., Ремизова И.И. Оценка системы цитокинов при беременности, осложненной гестозом // Акушерство и гинекология. – 2006. – №2. – С.25-28.

2. Lopez-Jaramillo P., Herrera J.A., Arenas-Mantilla M., Jauregui I.E., Mendoza M.A. Subclinical infection as a cause of inflammation in preeclampsia // Am. J. Ther. – 2008. – Vol. 15(4). – P.373.

3. Jonsson Y., Ruber M., Matthiesen L., Berg G. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. // J. Reprod. Immunol. – 2006. – Vol.70(1-2). – P.83-91.

4. Darmochwal-Kolarz D., Rolinski J., Leszczynska-Goarzelak B., Oleszczuk J. The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients // Am. J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol. – 48(6). – P.381–386.

5. Rein D.T., Schonendorf T., Gohring U.J., Kurbacher C.M., Pinto I., Breidenbach M., Mallmann P., Kolhagen H.,

В децидуальной оболочке плаценты женщин с гестозом повышается содержание IL-4- и IFN $\gamma$ -продуцирующих Т-хелперов, и снижается уровень клеток, продуцирующих IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  в популяции ЦТЛ.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ.** Полученные данные позволяют уточнить значимость иммунных реакций в патогенезе гестоза, и открывают перспективы исследования возможных механизмов коррекции иммунологических нарушений при данной патологии.

Engel H. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T(HELPER) cells in patients with preeclampsia // J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol.54(1-2). – P.133–142.

6. Yoneyama Y., Suzuki S., Sava R. Relation between adenosine and T-helper 1/ T-helper 2 imbalance in women with preeclampsia // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol.99(4). – P.641–646.

7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины // ООО «Издательство Фолиант». – СПб., 2008. – 552 с.

8. Darmochwal-Kolarz D., Saito S., Rolinski J., Tabarkiewicz J., Kolarz B., Leszczynska-Gorzela B., Oleszczuk J. Activated T lymphocytes in pre-eclampsia // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol.58(1). – P.39–45.

9. Saito S., Sakai M., Sasaki Y., Nakashima A., Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia // J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol.76(1-2). – P.30–39.

УДК 618.177-089.168-036:612.017.1

**А.И. Малышкина, Ю.С. Анциферова, Н.Ю. Сотникова, А.К. Красильникова,  
М.Л. Добрынина**

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

*Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации*

ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНИТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРИОЗОМ. Проводилась оцінка взаємозв'язку між рівнем активності реакцій гуморального зв'язку імунітету і успіхом відновлення репродуктивної функції у жінок з «мінімальними» формами зовнішнього генітального ендометріозу після хірургічного лікування. Було встановлено, що спочатку високий вміст периферичних В1 лімфоцитів, CD4 + IL-4 + клітин, а також підвищений сироватковий рівень IL-4 і IL-6 у жінок з безпліддям і «мінімальними» формами зовнішнього генітального ендометріозу асоційовані з неуспіхом подальшого хірургічного лікування безпліддя у цих пацієнток.